

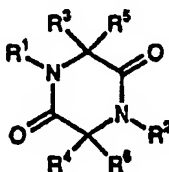


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁶ C07D 241/08, 513/08, A61K 31/495, 31/54	AI	(11) 国際公開番号 WO 95/08542 (43) 国際公開日 1995年3月30日 (30.03.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01543 (22) 国際出願日 1994年9月20日 (20. 09. 94) (30) 優先権データ 特願平5/236179 1993年9月22日 (22. 09. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 神田 裕 (KANDA, Yutaka) [JP/JP] 〒194 東京都町田市森野4-17-9 Tokyo, (JP) 斎藤 裕 (SAITOH, Yutaka) [JP/JP] 中野洋文 (NAKANO, Hirofumi) [JP/JP] 〒194 東京都町田市中町3-9-13 Tokyo, (JP) 赤坂一人 (AKASAKA, Kazuhito) [JP/JP] 〒651 兵庫県神戸市中央区山手通8-15-1 Hyogo, (JP) 水上民夫 (MIZUKAMI, Tamio) [JP/JP] 〒194 東京都町田市本町田2141-69 Tokyo, (JP) (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR

(54) 発明の名称 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤



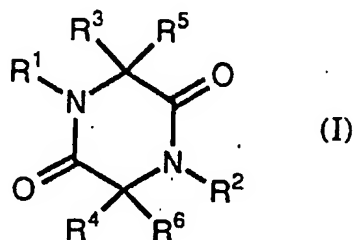
(I)

(57) Abstract

A farnesyltransferase inhibitor and an antitumor drug each containing a piperazinedione derivative represented by general formula (I) as the active ingredient, wherein R¹ and R² are the same or different from each other and each represents lower alkyl, lower alkoxyalkyl, or (un)substituted aryl or aralkyl; R³ and R⁴ are the same or different from each other and each represents mercapto, lower alkanoylthio, aroylthio, lower alkoxy carbonylthio or aryloxy carbonylthio, or R³ and R⁴ are combined with each other to represent a disulfide bond; and R⁵ and R⁶ are the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, lower alkanoyloxyalkyl, aroyloxyalkyl, aralkyloxyalkyl or aralkyl.

(57) 要約

本発明は、式 (I)



(式中、R¹およびR²は同一または異なって低級アルキル、低級アルコキシアリル、置換もしくは非置換のアリールまたはアラルキルを表し、R³およびR⁴は同一または異なってメルカプト、低級アルカノイルチオ、アロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオを表すか、R³とR⁴が一緒になってジスルフィドを表し、R⁵およびR⁶は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシアリル、ヒドロキシアリル、低級アルカノイルオキシアルキル、アロイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルまたはアラルキルを表す) で表されるピペラジンジオン誘導体を有効成分とするファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および抗腫瘍剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明 細 書

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤

技 術 分 野

本発明は、ピペラジンジオン誘導体を有効成分とする、抗腫瘍活性を有し抗腫瘍剤として有用なファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤に関する。

背 景 技 術

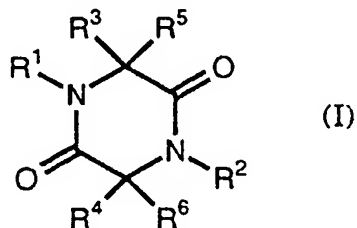
ras 癌遺伝子は、ヒトの多くの腫瘍組織で点突然変異を受け、正常細胞をトランスフォームできる活性型で検出される。ras 癌遺伝子産物のトランスフォーメーション活性の発現には、12、13もしくは61番目のアミノ酸突然変異に加え、C末端領域に存在するシステイン残基のファルネシル化による細胞膜への結合が必須である。本反応は、ファルネシルトランスフェラーゼにより触媒を受ける。従って、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質は、ras 癌遺伝子産物の機能を抑制することが予想され、抗腫瘍作用を有することが期待できる。

ピペラジンジオン骨格を有するファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤としては、グリオトキシンおよびアセチルグリオトキシンが知られている〔J. Antibiotics, 45, 1802(1992)〕。

本発明のピペラジンジオン誘導体の一部は、例えば血小板活性化因子拮抗作用（特開昭61-233675）、抗菌活性（Ger. Offen. 2029306）等を有することが知られている。しかしながら、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性あるいは抗腫瘍活性については知られていない。

発 明 の 開 示

本発明は、式（I）

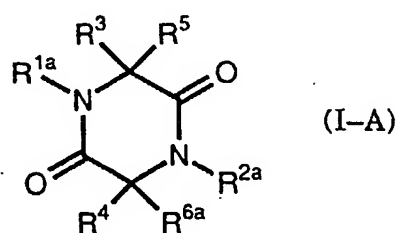


(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって低級アルキル、低級アルコキシアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはアラルキルを表し、 R^3 および R^4 は同一または異なってメルカプト、低級アルカノイルチオ、アロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオを表すか、 R^3 と R^4 が一緒になってジスルフィドを表し、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルオキシアルキル、アロイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルまたはアラルキルを表す)で表されるピペラジンジオン誘導体を有効成分とするファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および抗腫瘍剤に関する。

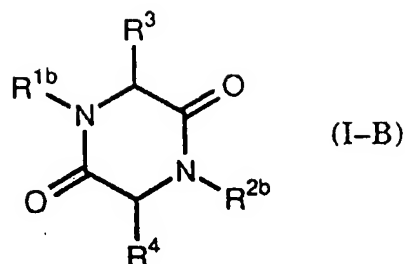
また、本発明は、上記式(I)で表されるピペラジンジオン誘導体の有効量を投与することからなるファルネシルトランスフェラーゼの作用に起因する病態の予防または治療方法および腫瘍の予防または治療方法に関する。

また、本発明は、ファルネシルトランスフェラーゼの作用に起因する病態の予防または治療および腫瘍の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための上記式(I)で表されるピペラジンジオン誘導体の使用に関する。

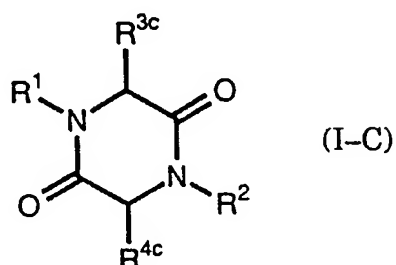
さらに、本発明により、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性、抗菌活性および抗腫瘍活性を有する、式(I-A)



(式中、 R^{1a} は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{2a} は低級アルキルを表し、 R^{6a} は低級アルキル、低級アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルオキシアルキル、アロイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルまたはアラルキルを表し、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同意義を表す)で表されるピペラジンジオン誘導体、式(I-B)



(式中、 R^{1b} および R^{2b} は同一または異なってアラルキルを表し、 R^3 および R^4 は前記と同意義を表す) で表されるピペラジンジオン誘導体および式 (I-C)



(式中、 R^{3c} および R^{4c} は同一または異なってアロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオを表し、 R^1 および R^2 は前記と同意義を表す) で表されるピペラジンジオン誘導体が提供される。

以下、式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B) および式 (I-C) で表わされる化合物をそれぞれ化合物 I、化合物 I-A、化合物 I-B および化合物 I-C という。他の式番号の化合物についても同様である。

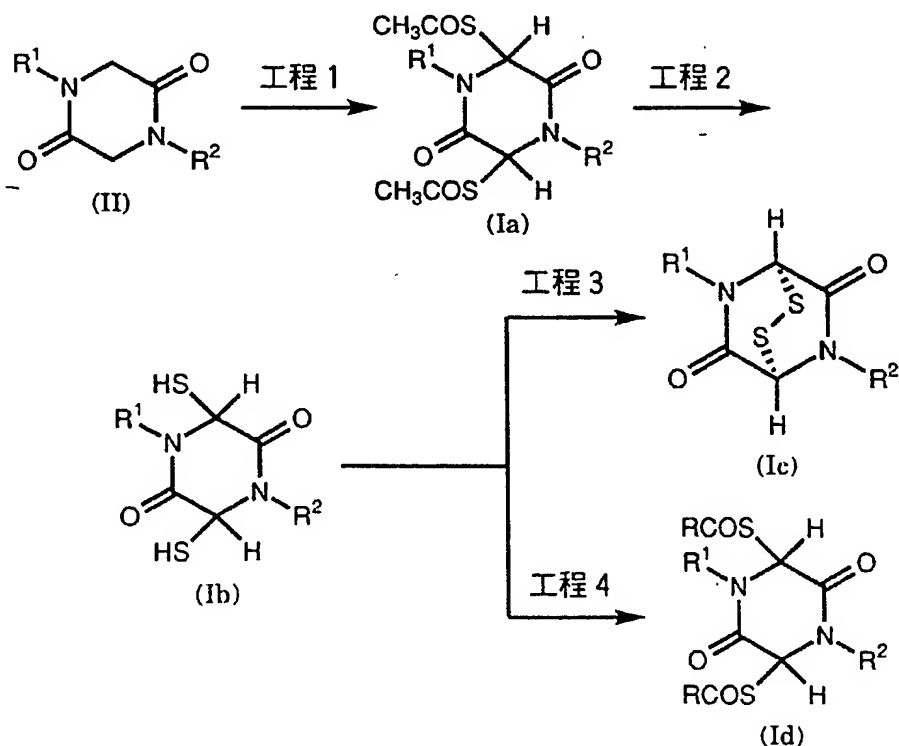
式 (I)、式 (I-A)、式 (I-B) および式 (I-C) の各基の定義において、低級アルキルとしては、直鎖もしくは分枝状の炭素数 1~6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。アラルキル、低級アルカノイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオ、ヒドロキシアルキル、アロイルオキシアルキルのアルキル部分および低級アルコキシアルキル、低級アルカノイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルの 2 ヶ所のアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表す。アラルキル、アロイルチオ、アリールオキシカルボニルチオ、アロイ

ルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルのアリール部分は、前記アリールと同意義を表す。置換アリールの置換基としては、置換数 1～3 の、例えばハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシが挙げられる。ハロゲンは、ヨウ素、臭素、塩素、フッ素の各原子を意味し、低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表す。

次に、化合物 I の製造法について説明する。

化合物 I は、公知の方法 [Tetrahedron, 37, 2045(1981)] あるいはそれに準じて製造することができる。

1、化合物 I の中で、 R^3 および R^4 が共にアセチルチオかつ R^5 および R^6 が共に水素である化合物 Ia、 R^3 および R^4 が共にメルカプトかつ R^5 および R^6 が共に水素である化合物 Ib、 R^3 と R^4 が一緒になってジスルフィドかつ R^5 および R^6 が共に水素である化合物 Ic、および、 R^3 および R^4 が共に低級アルカノイルチオ、アロイルチオ、低級アルコシカルボニルチオまたはアリールオシカルボニルチオかつ R^5 および R^6 が共に水素である化合物 Id は、次の反応工程により製造することができる。



(式中、Rは低級アルキル、アリール、低級アルコキシまたはアリールオキシを表し、R¹ およびR² は前記と同意義を表す)

ここで、低級アルキル、アリール、低級アルコキシおよびアリールオキシはそれぞれ前記の定義と同意義を表す。

(工程1)

化合物I aは、化合物I IとN-ブロモコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤とを、過安息香酸等の触媒存在下、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン等の不活性溶媒中反応させた後、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸ナトリウム等のチオ酢酸塩と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤との反応において、反応温度は0～150℃が好ましく、反応時間は通常30分～5時間である。また、チオ酢酸塩との反応においては、反応温度は0～100℃が好ましく、反応時間は通常30分～10時間である。

(工程2)

化合物I bは、化合物I aを、メタノール、エタノール等の溶媒中、塩化水素ガス等の酸で処理することにより得ることができる。反応温度は0～150℃が好ましく、反応時間は通常10分～5時間である。

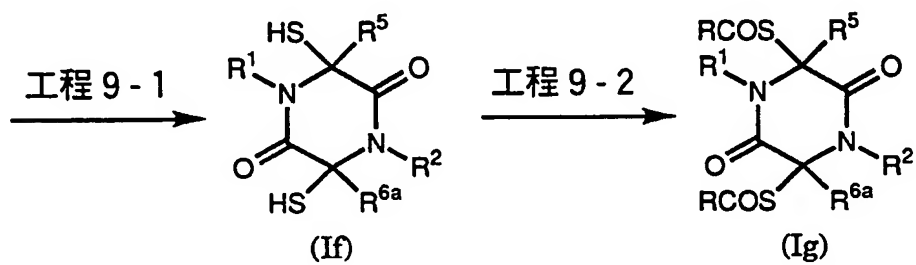
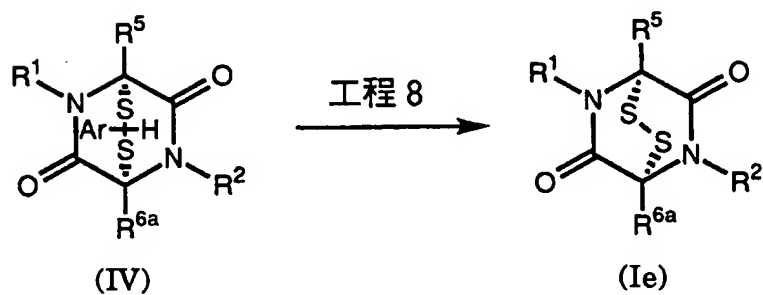
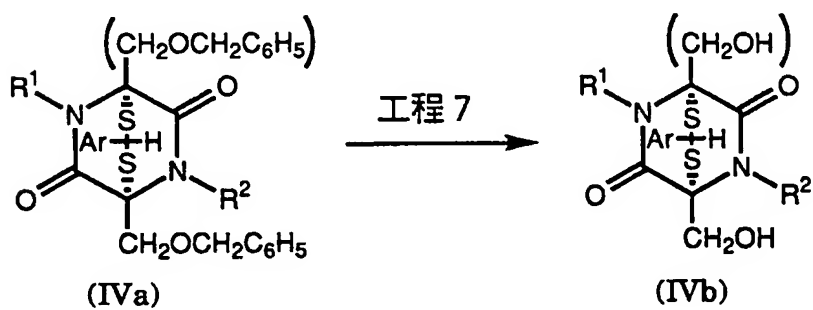
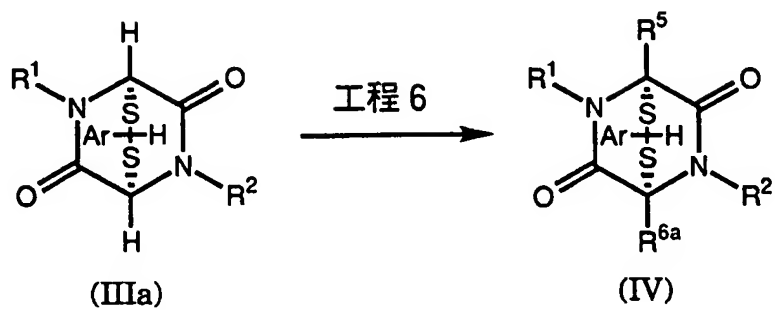
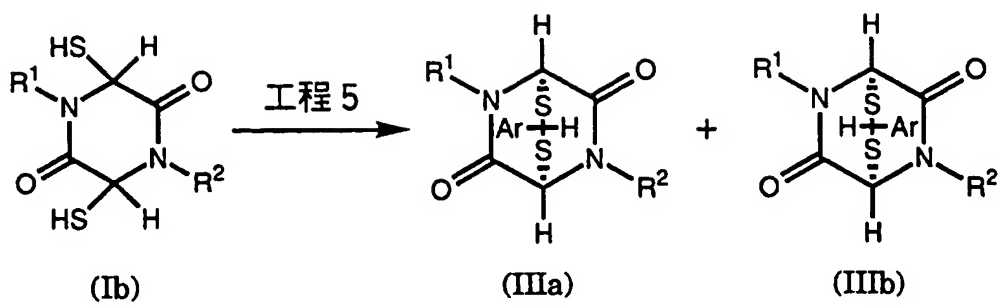
(工程3)

化合物I cは、化合物I bを、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～10当量のヨウ素等の酸化剤で酸化することにより得ることができる。反応温度は-30～100℃が好ましく、反応時間は通常10分～5時間である。

(工程4)

化合物I dは、化合物I bと酸塩化物、酸臭化物、酸無水物等のアシル化剤あるいはクロロギ酸アリール、クロロギ酸アルキル等のクロロギ酸エステル類等とを、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中反応させることにより得ることができる。反応温度は-30～100℃が好ましく、反応時間は通常10分～5時間である。

2、化合物 I の中で、 R^3 と R^4 が一緒になってジスルフィドかつ R^6 が水素以外の基である化合物 I e、 R^3 および R^4 が共にメルカプトかつ R^6 が水素以外の基である化合物 I f、および、 R^3 および R^4 が共に低級アルカノイルチオ、アロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオかつ R^6 が水素以外の基である化合物 I g は、次の反応工程により製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 および R は前記と同意義を表す)

(工程 5)

化合物 I I I a および化合物 I I I b は、化合物 I b とパラアニスアルデヒドとを、三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体、四塩化チタン等のルイス酸存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中反応させることにより得ることができる。反応温度は $-80 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましく、反応時間は通常10分～10時間である。

化合物 I I I a および化合物 I I I b の分離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば、再結晶、各種クロマトグラフィー等により可能である。

(工程 6)

化合物 I V は、化合物 I I I a とクロロメチルベンジルエーテル、クロロメチルメチルエーテル、ヨウ化メチル、臭化ベンジル等の試薬とを、フェニルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、ヘキサン等の不活性溶媒中反応させることにより得ることができる。反応温度は $-100 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましく、反応時間は通常10分～10時間である。

(工程 7)

化合物 I V の中で R^5 および R^6 の一方または両方がヒドロキシメチルの化合物 I V b は、化合物 I V の中で R^5 および R^6 の一方または両方がベンジルオキシメチルである化合物 I V a を、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エーテル等の不活性溶媒中、三塩化ほう素、三臭化ほう素等のルイス酸で処理することにより得ることができる。反応温度は $-100 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましく、反応時間は通常10分～10時間である。

(工程 8)

化合物 I e は、化合物 I V を、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒中、1～2当量のメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等の酸化剤でスルフォキシドへ酸化し、次いで、過塩素酸、塩酸、臭化水素酸等の酸で処理することにより得ることができる。酸化反応において、反応

温度は-100～50℃が好ましく、反応時間は通常10分～5時間である。また、酸処理の段階においては、反応温度は0～50℃が好ましく、反応時間は通常1～5時間である。

(工程9)

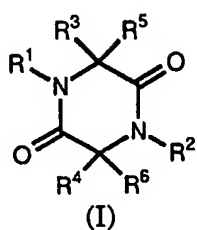
化合物 I g は、化合物 I e を、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤でジチオールへ還元し化合物 I f を得、次いで、工程4と同様の条件に付すことにより得ることができる。還元反応において、反応温度は-100～50℃が好ましく、反応時間は通常10分～2時間である。なお、R⁵およびR⁶の一方または両方がヒドロキシメチルである化合物 I e では、水酸基も同時にアシル化されることがある。


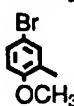


上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。

また、化合物 I およびその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いられる。

化合物 I の代表例の構造を第1表に示す。

第1表



化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
I-1	C ₆ H ₅	CH ₃	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-2		CH ₃	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-3		CH ₃	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-5	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-6	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	H
I-7	C ₆ H ₅	CH ₃	-S-S-		H	H
I-8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-S-S-		H	H
I-9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SCOC ₆ H ₅	SCOC ₆ H ₅	H	H
I-10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SCO ₂ C ₆ H ₅	SCO ₂ C ₆ H ₅	H	H
I-11	C ₆ H ₅	CH ₃	-S-S-		H	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅
I-12	C ₆ H ₅	CH ₃	-S-S-		CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅
I-13	C ₆ H ₅	CH ₃	-S-S-		H	CH ₂ OH
I-14		CH ₃	-S-S-		H	CH ₂ OH
I-15		CH ₃	-S-S-		CH ₂ OH	CH ₂ OH
I-16	C ₆ H ₅	CH ₃	SCOCH ₃	SCOCH ₃	H	CH ₂ OCOCH ₃
I-17	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	SCO ₂ C ₆ H ₅	SCO ₂ C ₆ H ₅	H	H
I-18	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	SH	SH	H	H
I-19	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	-S-S-		H	H
I-20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SCO ₂ C ₂ H ₅	SCO ₂ C ₂ H ₅	H	H
I-21	C ₆ H ₅	CH ₃	-S-S-		CH ₂ OH	CH ₂ OH

また、化合物 I の物性値を以下に示す。なお、化合物 I-6 および化合物 I-9 ~ 化合物 I-21 は新規化合物であり実施例で示す。

(1) 化合物 I-1

FABMS (m/z) ; 353(MH⁺)

(2) 化合物 I-2

FABMS (m/z) ; 383(MH⁺)

(3) 化合物 I-3

FABMS (m/z) ; 463, 461(MH⁺)

(4) 化合物 I-4

FABMS (m/z) ; 415(MH⁺)

(5) 化合物 I-5

FABMS (m/z) ; 351(MH⁺)

(6) 化合物 I-7

FABMS (m/z) ; 267(MH⁺)

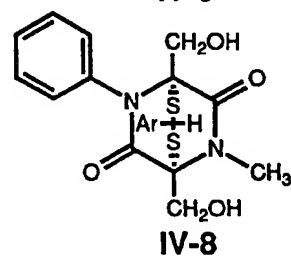
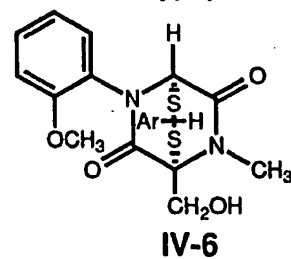
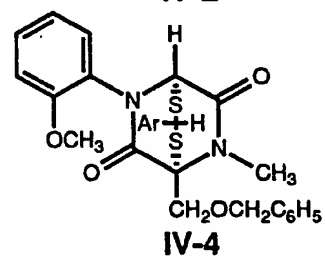
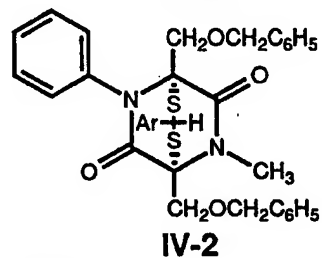
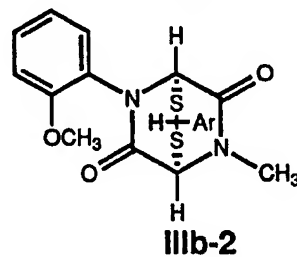
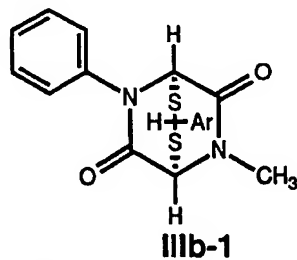
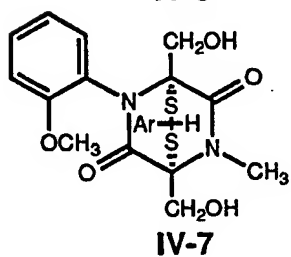
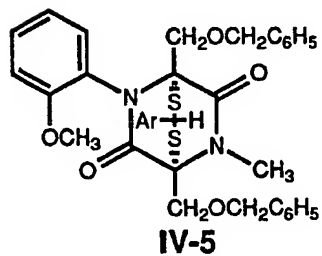
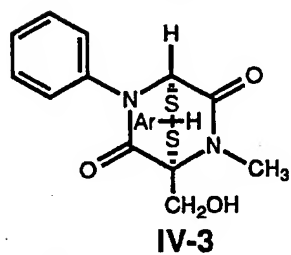
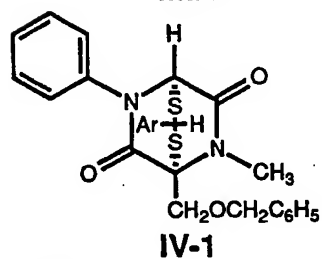
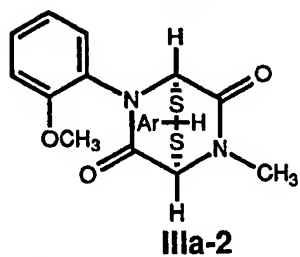
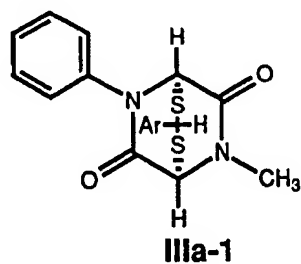
(7) 化合物 I-8

FABMS (m/z) ; 329(MH⁺)

化合物 I-1、化合物 I-2 および化合物 I-7 に関しては、特開昭61-233675 に製造法およびさらに詳しい物性値が記載されている。化合物 I-4 および化合物 I-8 に関しては、ドイツ特許公報 (Ger. Offen. 2029306) に製造法およびさらに詳しい物性値が記載されている。また、化合物 I-5 に関しては、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイティー・ケミカル・コミュニケーション (J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 810 (1983) に製造法が記載されている。化合物 I-3 の製造法およびさらに詳しい物性値を参考例に示す。

参考例中の化合物の構造および化合物番号を第 2 表に示す。

第 2 表



次に、化合物 I の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1：ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性

ファルネシルトランスフェラーゼ (FTase) は、牛の脳を破碎して得られた抽出液を DEAE-Sephacel (ファルマシア社製) カラムクロマトグラフィーにかけ、その活性画分を限外濾過で濃縮し、透析 [20mM Tris-HCl pH8.0、50mM NaCl、20mM ZnCl₂、1mM ジチオスレイトール (DTT)、0.2mM フェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF)] したものを粗酵素液として用いた。活性測定は、上記の方法で得た酵素を使用し、FTase [³H] SPA 酵素アッセイキット (Amersham 社製) を用いて行った。酵素阻害活性に関しては、上記の反応系を用いて、テストサンプルによる lamin B の C 末端ペプチドへのファルネシル化阻害を測定した。非処理群と既知濃度の検体で処理した群の酵素阻害活性を比較することにより、ファルネシル化を 50% 阻害する検体濃度 (IC₅₀) を算出した。

試験例 2：抗細胞活性

抗細胞活性は、発癌遺伝子 H-ras で形質転換した BALB 3T3 細胞 (以下、BALB 3T3/H-ras 細胞という) を用いて測定した。

96穴マイクロタイタープレートの各穴に、DME 培地 (ニッスイ社製)、10% 牛胎児血清からなる培地 (以下、培地 A という) で 3.0×10^4 個/ml に調整した BALB 3T3/H-ras 細胞を 0.1ml ずつ分注した。該プレートを炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、20 時間培養後、これに培地 A により適宜希釈した検体 (試験化合物) 0.1ml ずつを加えた。炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、72 時間培養した。培養上清を除去後、残渣を生理食塩水で 1 回洗浄し、メタノール 0.1ml で 10 分間処理して細胞を固定した後、ギムザ染色液 [ギムザ染色原液 Merck Art9204 (メルク社製) : 生理食塩水 = 1 : 10] 0.1ml で 5 分間細胞を染色した。染色液を除去後、残渣を水 0.2ml で 1 回洗浄した。次いで、0.1N 塩酸 0.2ml で色素を抽出後、マイクロプレートリーダーにより 620nm の吸光度を測定した。無処理細胞と既知濃度の検体で処理した細胞の吸光度を比較することにより、細胞の増殖を 50% 阻害する検体濃度 (IC₅₀) を算出した。

試験例 1 および試験例 2 の結果を第 3 表に示す。

第3表

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	
	FTase 阻害活性	BALB 3T3/H-ras 抗細胞活性
I-1	5	0.2
I-2	9	0.5
I-3	9	1.5
I-4	12	0.9
I-5	8	0.4
I-6	7	4.0
I-7	60	0.2
I-8	10	0.7
I-9	9	3.0
I-10	25	1.0
I-11	3	3.0
I-12	3	1.0
I-13	5	0.1
I-14	6	0.3
I-15	7	0.3
I-16	20	1.7
I-17	5	0.3
I-19	7	—
I-20	45	—
I-21	3	0.2

試験例 3 : 抗菌活性

抗菌活性は、バクト・トリプトン (Difco 社製) 3g、肉エキス3g、酵母エキス1g、グルコース1gおよび寒天16g を水1Lに溶解して作成した培地(pH7) を用いて、寒天希釈法で測定した。化合物 I の抗菌活性を最小生育阻止濃度(MIC) で表す。

結果を第 4 表に示す。

第 4 表

化合物番号	MIC (μg/ml)		
	CA	EF	BS
I-6	10	42	21
I-10	42	-	-
I-11	0.46	-	7.3
I-12	42	-	42
I-13	42	0.16	0.041
I-14	-	-	7.3
I-15	-	1.3	0.33
I-16	-	42	5.2
I-17	-	-	42
I-19	2.6	83	83
I-21	-	0.33	21

CA ; キャンジダ アルビキャンス
(*Candida albicans*) ATCC 10231

EF ; エンテロコッカス フェシウム
(*Enterococcus faecium*) ATCC 10541

BS ; バチルス ズブチリス
(*Bacillus subtilis*) No.10707

試験例 4 : K-BALBマウス同系腫瘍系での抗腫瘍効果

K-BALBマウス同系腫瘍系での抗腫瘍効果の測定は、文献〔Proc. Natl. Acad. Sci., 90, 2281(1993)〕記載の方法に従って行った。すなわち、K-BALBマウス同系腫瘍を継代用のマウスより切り出し、その2mm 角の腫瘍片(8mm³)をBALB/cマウスの腹側皮下にトロアカールを用いて移植した。移植後 7 日目に腫瘍の生着を確

認後、同日より試験化合物を腹腔内に 5 日間連日投与した。抗腫瘍効果の判定は、腫瘍の長径および短径をノギスで測定後、腫瘍体積を長径×短径² / 2 の式〔Cancer Chemother. Rep., Part III, 3, 1(1972)〕に従って算出し、非投与群の腫瘍体積 (C) に対する試験化合物投与群の腫瘍体積 (T) の比 (T/C) を求めることにより行った。

結果を第 5 表に示す。

第 5 表		
化合物番号	投与量 (mg/kg)	T/C
I-4	5.0	0.41
I-13	0.75	0.44

また、BALB/cマウスに化合物 I-1, 15mg/kg を腹腔内投与で 1 日 1 回 5 日間連投した際にも BALB/cマウスは生存していた。

化合物 I またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点滴剤等が挙げられる。

上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤、吸収促進剤等を含有していてもよい。

医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

投与量および投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、

体重等により異なるが、経口もしくは非経口（例えば、注射、点滴、座剤による直腸投与、皮膚貼付等）的投与方法により、通常成人1日当たり0.01~2 mg/kgである。

以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下の実施例および参考例において、通常の後処理とは下記の反応後処理を表す。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液等を加え、酢酸エチル、クロロホルム、エーテル等の非水溶性溶媒で抽出する。抽出液は水、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウム等で乾燥し、溶媒留去する。

実施例1 化合物I-6の合成

1,4-ジベンジルピペラジン-2,5-ジオン(50mg, 0.17mmol)、N-ブロモコハク酸イミドおよび過酸化ベンゾイル(4mg, 0.017mmol)を四塩化炭素(10ml)に加え、70℃で90分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、チオ酢酸カリウム(100mg, 0.88mmol)を加え、さらに室温で2時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／1で展開）で精製し、化合物I-6を23mg（収率31%）得た。

FABMS m/z ; 443(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.40-7.15(m, 10H), 5.86(s, 2H), 4.98(d, J=15Hz, 2H), 4.02(d, J=15Hz, 2H), 2.43(s, 6H)

実施例2 化合物I-9の合成

3,6-ジメルカプト-1,4-ジフェニルピペラジン-2,5-ジオン(31mg, 0.095mmol)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、これに塩化ベンゾイル(23 μl, 0.2mmol)およびピリジン(0.1ml)を加え、室温で20分間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／1で展開）で精製し、化合物I-9を48mg（収率94%）得た。

FABMS m/z ; 539(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.96-7.23(m, 20H), 6.62(s, 2H)

実施例 3 化合物 I-10 の合成

実施例 2 と同様の方法により、3, 6-ジメルカプト-1, 4-ジフェニルピペラジン-2, 5-ジオン(40mg, 0.12mmol)、クロロギ酸フェニル(30 μ l, 0.24mmol) およびピリジン(0.1ml, 1.24mmol)から、化合物 I-10 を 27mg (収率 39%) 得た。

FABMS m/z ; 571(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.60-6.88(m, 20H), 6.23(s, 2H)

実施例 4 化合物 I-11 の合成

参考例 2 で得られる化合物 IV-1(20mg, 0.04mmol) をジクロロメタン(2ml) に溶解し、これにメタクロロ過安息香酸(9.8mg, 70%) を氷冷下に加え、同温度で 15 分間攪拌した。ジメチルスルフィド(0.1ml) を加えた後、10% 過塩素酸メタノール溶液(0.2ml) を加え、さらに室温で 18 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン=4/3 で展開) で精製し、化合物 I-11 を 12mg (収率 77%) 得た。

FABMS m/z ; 387(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.54-7.20(m, 10H), 5.65(s, 1H), 4.75(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.22(s, 3H)

実施例 5 化合物 I-12 の合成

参考例 3 で得られる化合物 IV-2(105mg, 0.17mmol) をジクロロメタン(4ml) に溶解し、これにメタクロロ過安息香酸(41mg, 70%) を氷冷下に加え、同温度で 20 分間攪拌した。ジメチルスルフィド(0.1ml) を加えた後、10% 過塩素酸メタノール溶液(0.3ml) を加え、さらに室温で 18 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(エーテルで展開) で精製し、化合物 I-12 を 46mg (収率 53%) 得た。

FABMS m/z ; 507(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.50-6.92(m, 15H), 4.73(bs, 2H), 4.28(bs, 4H), 3.95(d, J=10Hz, 1H), 3.86(d, J=10Hz, 1H), 3.25(s, 3H)

実施例 6 化合物 I-13 の合成

参考例 4 で得られる化合物 IV-3(8mg, 0.019mmol) をジクロロメタン(2ml) に溶解し、これにメタクロロ過安息香酸(5.6mg, 70%) を氷冷下に加え、同温度で 20 分

間攪拌した。ジメチルスルフィド(10 μ l)を加えた後、10% 過塩素酸メタノール溶液(30 μ l)を加え、さらに室温で9時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(エーテルで展開)で精製し、化合物I-13を5.0mg(収率 88%)得た。

FABMS m/z ; 297(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.55-7.25(m, 5H), 5.66(s, 1H), 4.36(brs, 2H), 3.50(br, 1H), 3.22(s, 3H)

実施例 7 化合物I-14の合成

実施例 6 と同様の方法により、参考例 7 で得られる化合物IV-6(20mg, 0.045 mmol)、メタクロロ過安息香酸(11mg, 70%)、ジメチルスルフィド(0.1ml) および 10% 過塩素酸のテトラヒドロフラン溶液(0.1ml) から、化合物I-14を9mg (収率 61%) 得た。

FABMS m/z ; 327(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.58-6.88(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.37(bs, 2H), 3.88(s, 3H), 3.22(s, 3H)

実施例 8 化合物I-15の合成

実施例 6 と同様の方法により、参考例 8 で得られる化合物IV-7(38mg, 0.080 mmol)、メタクロロ過安息香酸(20mg, 70%)、ジメチルスルフィド(0.1ml) および 10% 過塩素酸のテトラヒドロフラン溶液(0.1ml) から、化合物I-15を8mg (収率 28%) 得た。

FABMS m/z ; 357(MH⁺)

¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.60-6.95(m, 4H), 4.37(bs, 2H), 4.32(d, J=11Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.65(bd, J=11Hz, 1H), 3.24(s, 3H)

実施例 9 化合物I-16の合成

実施例 6 で得られた化合物I-13(9mg, 0.03mmol)をジクロロメタン(0.5ml) およびメタノール(0.3ml)の混合溶媒に溶解し、これに水素化ほう素ナトリウム(5mg, 0.13mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。通常の後処理後、残渣をジクロロメタン(1ml)に溶解し、これに無水酢酸(0.05ml)およびピリジン(0.1ml)を加え、

室温で2.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー（エーテルで展開）で精製し、化合物I-16を11mg（収率85%）得た。

FABMS m/z ; 425(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.47-7.15(m, 5H), 6.52(s, 1H), 4.65(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.41(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.11(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.13(s, 3H)

実施例 10 化合物I-17の合成

化合物I-5(100mg, 0.29mmol) をメタノール(10ml)に溶解し、これに10% 塩化水素メタノール溶液(3ml) を加え、50℃で3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、得られた粗精製の3,6-ジメルカプト-1,4-ジメトキシメチルピペラジン-2,5-ジオンをジクロロメタン(3ml)に溶解し、これにクロロギ酸フェニル(73 μ l, 0.58 mmol) およびピリジン(0.1ml) を加え、室温で4 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー（エーテルで展開）で精製し、化合物I-17を96mg（収率65%）得た。

FABMS m/z ; 507(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.50-7.10(m, 10H), 6.04(s, 2H), 5.17(d, $J=10.2$ Hz, 2H), 4.80(d, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.38(s, 6H)

実施例 11 化合物I-18の合成

実施例1 で得られた化合物I-6(8mg, 0.018mmol)をメタノール(1.5ml) に溶解し、これに10% 塩化水素メタノール溶液(0.5ml) を加え、50℃で2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣をエーテル/メタノールから結晶化し、化合物I-18を5mg（収率78%）得た。

FABMS m/z ; 359(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.46-7.12(m, 10H), 5.29(d, $J=14.6$ Hz, 2H), 4.97(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.17(d, $J=14.6$ Hz, 2H), 3.09(d, $J=7.0$ Hz, 2H)

実施例 12 化合物I-19の合成

実施例11 で得られた化合物I-18(4mg, 0.011mmol) をジクロロメタン(1ml) に溶解し、これにヨウ素(10mg, 0.039mmol)を加え、室温で4 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー（エーテルで展開）で精製し、化合物I-19を

2mg (収率51%) 得た。

FABMS m/z ; 357(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.48-7.12(m, 10H), 5.24(s, 2H), 4.85(d, $J=15.1$ Hz, 2H),
4.49(d, $J=15.1$ Hz, 2H)

実施例 1 3 化合物 I-20 の合成

実施例 2 と同様の方法により、3,6-ジメルカプト-1,4-ジフェニルピペラジン
-2,5-ジオン(16mg, 0.048mmol)、クロロギ酸エチル(20 μ l, 0.21mmol) およびピリ
ジン(0.1ml, 1.24mmol)から、化合物 I-10 を16mg (収率70%) 得た。

FABMS m/z ; 475(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.60-7.20(m, 10H), 6.16(s, 2H), 4.20(d, $J=7.3$ Hz, 4H),
1.22(t, $J=7.3$ Hz, 6H)

実施例 1 4 化合物 I-21 の合成

実施例 6 と同様の方法により、参考例 1 0 で得られる化合物 I-8(45mg, 0.10
mmol)、メタクロロ過安息香酸(25mg, 70%)、エチルメチルスルフィド(0.1ml) お
よび10% 過塩素酸メタノール溶液(0.3ml) から、化合物 I-21 を19mg (収率58%)
得た。

FABMS m/z ; 327(MH^+)

1H NMR($CDCl_3$, 500MHz) ; 7.53-7.24(m, 5H), 4.41(dd, $J=12.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.33(dd,
 $J=12.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.03(dd, $J=12.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.84(dd, $J=12.5, 7.9$ Hz, 1H),
3.60(dd, $J=7.9, 7.6$ Hz, 1H), 3.44(dd, $J=9.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.26(s, 3H)

実施例 1 5

錠 剤

化合物 I-1	100 g
ラクトース	40 g
コーンスターチ	18 g
カルボキシメチル	

セルロースカルシウム 10 g

上記混合物に、10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液を加えて練合した。

この練合液を1.0mm のバスケットを取り付けた押しだし造粒機で造粒した後、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠用顆粒とし、常法により1 製剤中(170mg) に化合物I-1 を100mg含む8mm径の錠剤とした。

実施例 1 6

カプセル剤

化合物I-1	50 g
ラクトース	80 g
ポテトスターチ	38 g

上記混合物に、10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液を加えて練合した。実施例 1 5 と同様にして造粒した後、ステアリン酸マグネシウムを加え、常法により1 カプセル (170mg) 中に化合物I-1 を50mg含むカプセル剤とした。

実施例 1 7

ソフトカプセル剤

化合物I-1(10 g) を大豆油(100 g) に溶解し、得られる溶液を常法によりカプセルに注入することにより、1 カプセルあたり化合物I-1 を10mg含むソフトカプセル剤を調製した。

実施例 1 8

錠 剤

化合物I-4	100 g
ラクトース	40 g
コーンスターチ	18 g
カルボキシメチル セルロースカルシウム	10 g

実施例 1 5 と同様にして、1 製剤中 (170mg)に化合物I-4 を100mg 含む8mm 径の錠剤とした。

実施例 1 9

錠 剤

化合物I-12	100 g
---------	-------

ラクトース 40 g

コーンスターチ 18 g

カルボキシメチル

セルロースカルシウム 10 g

実施例 15 と同様にして、1 製剤中 (170mg) に化合物 I-12 を 100mg 含む 8mm 径の錠剤とした。

実施例 20

錠 剤

化合物 I-13 100 g

ラクトース 40 g

コーンスターチ 18 g

カルボキシメチル

セルロースカルシウム 10 g

実施例 15 と同様にして、1 製剤中 (170mg) に化合物 I-13 を 100mg 含む 8mm 径の錠剤とした。

実施例 21

錠 剤

化合物 I-15 100 g

ラクトース 40 g

コーンスターチ 18 g

カルボキシメチル

セルロースカルシウム 10 g

実施例 15 と同様にして、1 製剤中 (170mg) に化合物 I-15 を 100mg 含む 8mm 径の錠剤とした。

実施例 22

カプセル剤

化合物 I-15 50 g

ラクトース 80 g

ポテトスターチ 38 g

実施例 16 と同様にして、1 カプセル (170mg) 中に化合物 I-15 を 50mg 含むカプセル剤とした。

実施例 23

ソフトカプセル剤

実施例 17 と同様にして、1 カプセルあたり化合物 I-15 を 10mg 含むソフトカプセル剤を調製した。

実施例 24

錠 剤

化合物 I-17 100 g

ラクトース 40 g

コーンスターチ 18 g

カルボキシメチル

セルロースカルシウム 10 g

実施例 15 と同様にして、1 製剤中 (170mg) に化合物 I-17 を 100mg 含む 8mm 径の錠剤とした。

参考例 1 化合物 IIIa-1 および化合物 IIIb-1 の合成

化合物 I-1 (130mg) をメタノール (10ml) に溶解し、これに 10% 塩化水素メタノール溶液 (3ml) を加え、50℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を塩化メチレン (12ml) に溶解し、これにパラアニスアルデヒド (1ml) および三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (0.1ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、パラアニスアルデヒドを減圧下留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルムで展開) で精製し、化合物 IIIa-1 を 59mg (収率 41%)、化合物 IIIa-2 を 32mg (収率 22%) 得た。

IIIa-1

FABMS m/z ; 387 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃, 100MHz) ; 7.6-6.8 (m, 9H), 5.45 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)

111b-1

FABMS m/z ; 387(MH^+) 1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.6-6.8(m, 9H), 5.55(s, 1H), 5.30(s, 1H), 5.17(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.14(s, 3H)

参考例 2 化合物IV-1の合成

参考例 1 で得られた化合物111a-1(35mg, 0.091mmol)およびベンジルククロメルエーテル(43mg, 0.27mmol)を無水テトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、これにフェニルリチウム(1.8Mシクロヘキサン/エーテル溶液、0.061ml, 0.11mmol)を-78℃で加えた。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(エーテルで展開)で精製し、化合物IV-1を22mg(収率48%)得た。

 1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.6-6.8(m, 14H), 5.52(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.73(d, $J=12$ Hz, 1H), 4.55(d, $J=12$ Hz, 1H), 4.24(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.88(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.33(s, 3H)

参考例 3 化合物IV-2の合成

参考例 1 で得られた化合物111a-1(240mg, 0.62mmol)およびベンジルククロメルエーテル(0.26ml, 1.87mmol)を無水テトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、これにフェニルリチウム(1.8Mシクロヘキサン/エーテル溶液、0.7ml, 1.24mmol)を-78℃で加えた。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=15/85で展開)で精製し、化合物IV-2を198mg(収率49%)得た。

FABMS m/z ; 627(MH^+) 1H NMR($CDCl_3$, 100MHz) ; 7.90-6.85(m, 19H), 5.05(s, 1H), 4.72(d, $J=12$ Hz, 1H), 4.51(d, $J=12$ Hz, 1H), 4.22(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.21(d, $J=11$ Hz, 1H), 4.20(bs, 2H), 3.86(d, $J=11$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.25(d, $J=9.7$ Hz, 1H)

参考例 4 化合物IV-3の合成

参考例 2 で得られた化合物IV-1(20mg)を塩化メチレン(4ml)に溶解し、これに三塩化ほう素(1M塩化メチレン溶液、0.5ml)を加え、0℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(メタノール/エーテル=1/99で展開)で精製し、化合物IV-3を8.2mg(収率50%)得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.6-6.8(m, 9H), 5.52(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.32(d, J=13 Hz, 1H), 4.06(d, J=13Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.38(s, 3H)

参考例 5 化合物 IIIa-2 および 化合物 IIIb-2 の合成

参考例 1 と同様の方法により、化合物 I-2(290mg, 0.76mmol)、10% 塩化水素メタノール溶液(5ml)、パラアニスアルデヒド(0.6ml, 4.9mmol) および三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体(0.1ml, 0.81mmol)から、化合物 IIIa-2を160mg (収率 51%)、化合物 IIIb-2を76mg (収率24%) 得た。

化合物 IIIa-2

FAB-MS m/z ; 417(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.64-6.75(m, 8H), 5.37(s, 1H), 5.22(s, 1H), 5.01(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.28(s, 3H)

化合物 IIIb-2

FAB-MS m/z ; 417(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.60-6.78(m, 8H), 5.93(s, 1H), 5.17(s, 1H), 5.12(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.14(s, 3H)

参考例 6 化合物 IV-4 および 化合物 IV-5 の合成

参考例 5 で得られた化合物 IIIa-2(80mg, 0.19mmol) およびベンジルククロメルエーテル(60mg, 0.38mmol) を無水テトラヒドラフラン(3ml) に溶解し、これにフェニルリチウム (1.8Mシクロヘキサン/エーテル溶液、0.2ml, 0.38mmol) を -78 °C で加えた。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン= 15 / 85 で展開) で精製し、化合物 IV-4を34mg(収率33%)、化合物 IV-5を43mg (収率34%) 得た。

化合物 IV-4

FABMS m/z ; 537(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.60-6.65(m, 13H), 5.48(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.70(d, J=11Hz, 1H), 4.50(d, J=11Hz, 1H), 4.22(d, J=10Hz, 1H), 3.88(d, J=10Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.34(s, 3H)

化合物IV-5

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.85-6.70(m, 18H), 5.02(s, 1H), 4.80-3.22(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.35(s, 3H)

参考例 7 化合物IV-6の合成

参考例 4 と同様の方法により、参考例 6 で得られた化合物IV-4(30mg, 0.056 mmol) および三塩化ほう素(1M ジクロロメタン溶液、0.1ml)から、化合物IV-6を21mg (収率84%) 得た。

FABMS m/z ; 447(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.60-6.75(m, 8H), 5.45(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.27(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 4.03(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.37(s, 3H)

参考例 8 化合物IV-7の合成

参考例 4 と同様の方法により、参考例 6 で得られた化合物IV-5(70mg, 0.11mmol) および三塩化ほう素(1M ジクロロメタン溶液、0.5ml)から、化合物IV-7を39mg (収率74%) 得た。

FABMS m/z ; 477(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz})$; 7.90-6.75(m, 8H), 5.13(s, 1H), 4.20-3.60(m, 4H), 3.82(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.49(br, 2H)

参考例 9 化合物I-3 の合成

1-(2-メトキシフェニル)-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン(1.3g, 5.56mmol)、N-ブromoコハク酸イミド(2.47g, 13.9mmol)および過酸化ベンゾイル(67mg, 0.28 mmol)を四塩化炭素(50ml)に加え、70°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、チオ酢酸カリウム(2.0g, 17.5mg)を加え、さらに室温で3時間攪拌した。不溶物を濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/ヘキサン=5/1で展開)で精製し、化合物I-3を230mg (収率9%) 得た。なお、本反応では、化合物I-2 が主生成物として900mg (収率42%) 得られた。

FABMS m/z ; 463, 461(MH^+)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$; 7.44(dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.88

(d, J=8.8Hz, 1H), 6.13(s, 1H), 5.88(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.02(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.31(s, 3H)

参考例 10 化合物IV-8の合成

参考例 4 と同様の方法により、参考例 3 で得られた化合物IV-2(100mg, 0.16mmol) および三塩化ほう素(1M ジクロロメタン溶液、0.8ml)から、化合物IV-8を48mg (収率67%) 得た。

FABMS m/z ; 447(MH⁺)

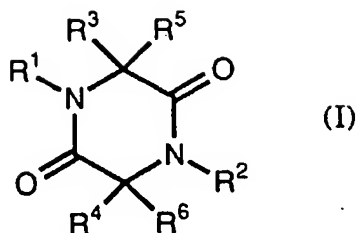
¹HNMR(CDCl₃, 100MHz) ; 7.85-6.80(m, 9H), 5.24(s, 1H), 4.40-3.40(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.41(s, 3H), 2.30(br, 2H)

産業上の利用可能性

本発明によれば、ピペラジンジオン骨格を有し、医薬品として有用なファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 式(I)



(式中、R¹およびR²は同一または異なって低級アルキル、低級アルコキシアリル、置換もしくは非置換のアリールまたはアラルキルを表し、R³およびR⁴は同一または異なってメルカプト、低級アルカノイルチオ、アロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオを表すか、R³とR⁴が一緒になってジスルフィドを表し、R⁵およびR⁶は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシアリル、ヒドロキシアリル、低級アルカノイルオキシアルキル、アロイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルまたはアラルキルを表す)で表されるピペラジンジオン誘導体を有効成分とするファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤。

2. 請求の範囲1記載のピペラジンジオン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。
3. 請求の範囲1記載のピペラジンジオン誘導体の有効量を投与することからなるファルネシルトランスフェラーゼの作用に起因する病態の予防または治療方法。
4. 請求の範囲1記載のピペラジンジオン誘導体の有効量を投与することからなる腫瘍の予防または治療方法。
5. ファルネシルトランスフェラーゼの作用に起因する病態の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための請求の範囲1記載のピペラジンジオン誘導体の使用。
6. 腫瘍の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための請求の範囲1記載のピペラジンジオン誘導体の使用。
7. R¹およびR²が同一または異なって低級アルキルまたは置換もしくは非置

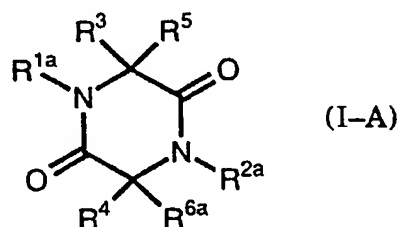
換のアリールを表し、 R^3 および R^4 が同一または異なって低級アルカノイルチオを表すか、 R^3 と R^4 が一緒になってジスルフィドを表し、 R^5 および R^6 が同一または異なって水素、ヒドロキシアルキルまたはアラルキルオキシアルキルを表す請求の範囲 1 記載のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤。

8. 請求の範囲 7 記載のピペラジンジオン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

9. R^1 および R^2 が同一または異なって低級アルコキシアルキルを表し、 R^3 および R^4 が同一または異なってアリールオキシカルボニルチオを表し、 R^5 および R^6 が水素を表す請求の範囲 1 記載のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤。

10. 請求の範囲 9 記載のピペラジンジオン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

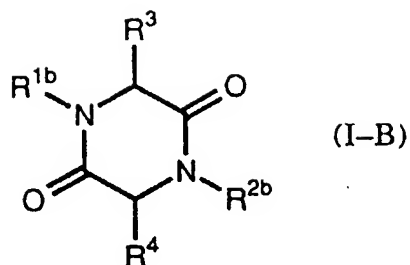
11. 式 (I-A)



(式中、 R^{1a} は置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{2a} は低級アルキルを表し、 R^{6a} は低級アルキル、低級アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、低級アルカノイルオキシアルキル、アロイルオキシアルキル、アラルキルオキシアルキルまたはアラルキルを表し、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同意義を表す) で表されるピペラジンジオン誘導体。

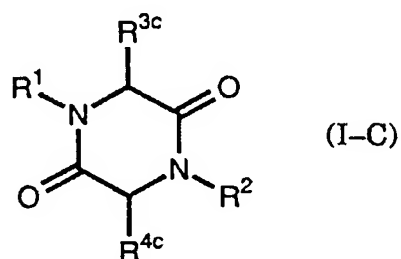
12. R^3 および R^4 が一緒になってジスルフィドを表し、 R^5 が水素、ヒドロキシアルキルまたはアラルキルオキシアルキルを表し、 R^{6a} がヒドロキシアルキルまたはアラルキルオキシアルキルを表す請求の範囲 11 記載のピペラジンジオン誘導体。

13. 式 (I-B)



(式中、 R^{1b} および R^{2b} は同一または異なってアルキルを表し、 R^3 および R^4 は前記と同意義を表す) で表されるピペラジンジオン誘導体。

14. 式 (I-C)



(式中、 R^{3c} および R^{4c} は同一または異なってアロイルチオ、低級アルコキシカルボニルチオまたはアリールオキシカルボニルチオを表し、 R^1 および R^2 は前記と同意義を表す) で表されるピペラジンジオン誘導体。

15. R^1 および R^2 が同一または異なって低級アルコキシアルキルを表し、 R^{3c} および R^{4c} が同一または異なってアリールオキシカルボニルチオを表す請求の範囲 14 記載のピペラジンジオン誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D241/08, C07D513/08, A61K31/495, A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D241/08, C07D513/08, A61K31/495, A61K31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 48-62773 (Merck & Co., Inc.), September 1, 1973 (01. 09. 73) & US, A, 4007190	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 1, 1994 (01. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

November 22, 1994 (22. 11. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D241/08, C07D513/08,
A61K31/495, A61K31/54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D241/08, C07D513/08,
A61K31/495, A61K31/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 48-62773 (メルク・エンド・カムパニー・イン コーポレーテッド), 1. 9月. 1973 (01. 09. 73) & US, A, 4007190	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 11. 94

国際調査報告の発送日

22. 11. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

4 C 8 6 1 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

This Page Blank (uspto)